

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Articaïne remt de geleiding van zenuwimpulsen door de natrium- en kaliumstromen (Na⁺- en K⁺-stromen) tijdens de propagatie van het zenuwactiepotentiaal te verlagen of te blokkeren. De vasoconstrictor vermindert de vaatperfusie op de injectieplaats en verlaagt daardoor de snelheid van absorptie van het anestheticum in de circulatie.

Septanest en verwante namen is een vaste-combinatieproduct dat articaïnehydrochloride 40 mg/ml en adrenalinetartraat bevat. Het middel is beschikbaar in 2 sterkten: articaïne/adrenaline 40/0,005 mg/ml en articaïne/adrenaline 40/0,01 mg/ml.

Septanest en verwante namen is in de Europese Unie (EU) toegelaten in de vorm van 57 vergunningen voor het in de handel brengen; 39 zuiver nationale handelsvergunningen en een procedure van wederzijdse erkenning (MRP), waarbij 9 lidstaten waren betrokken. De handelsvergunningen werden tussen 1988 en 2017 verleend met een ongelijke hoeveelheid geregistreerde informatie.

Op 4 juni 2018 diende Septodont namens alle houders van de vergunning voor het in de handel brengen bij het Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in, om de nationale samenvatting van de productkenmerken (SPC), de etikettering, de bijsluiter en kwaliteitsmodule 3 van het geneesmiddel Septanest en verwante namen te harmoniseren (zie bijlage I van het CHMP-advies).

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Alleen de belangrijkste wijzigingen worden hieronder uitvoerig besproken. Alle rubrieken van de productinformatie zijn echter geharmoniseerd.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Septanest en verwante namen is geïndiceerd voor de lokale en locoregionale anesthesie bij tandheelkundige procedures bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan vier jaar [of met een lichaamsgewicht van meer dan 20 kg (44 lbs)].

Het belangrijkste bewijs ter ondersteuning van de werkzaamheid in de bovengenoemde indicatie is afkomstig van 8 klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd bij volwassenen en kinderen. De resultaten van deze onderzoeken wijzen erop dat articaïne 40 mg/ml met 0,01 mg/ml of met 0,005 mg/ml adrenaline werkzaam is als lokaal tandheelkundig anestheticum bij volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar. Bovendien heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen bibliografische gegevens uit publicaties ingediend met betrekking tot de werkzaamheid, veiligheid en farmacologie van articaïne 40 mg/ml alleen of met adrenaline bij lokale tandheelkundige anesthesie. Bovendien heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verwezen naar richtsnoeren van de American Academy of Paediatric Dentistry over het gebruik van lokale anesthesie voor pediatrische patiënten in de tandheelkunde (2015), waarin de oplossing van 40 mg/ml oplossing met adrenaline 0,01 mg/ml wordt vermeld onder de injecteerbare lokale anesthetica die voor kinderen kunnen worden overwogen.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Dosering

De vergunninghouder stelde geharmoniseerde doseringsaanbevelingen voor op basis van de doses die in klinische proeven zijn onderzocht en die werden ondersteund door farmacodynamische en farmacokinetische gegevens. Dit voorstel is ook in overeenstemming met de internationale,

Europese en nationale richtsnoeren. De aanbevolen doses in verschillende nationale SPC's variëren per indicatie en per populatiegroep (volwassenen, kinderen en speciale populatie).

Voor routinematige tandheelkundige procedures bij volwassenen moet de laagste dosis die leidt tot effectieve anesthesie worden gebruikt. De inhoud van tot één patroon met articaine is over het algemeen voldoende. Voor uitgebreidere procedures kunnen een of meer patronen nodig zijn. De dosis wordt berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt en de totale dosis voor alle geïnjecteerde plaatsen mag niet hoger zijn dan de maximale aanbevolen dosis van 7,0 mg per kg lichaamsgewicht met een absolute maximale aanbevolen dosis van 500 mg.

De aanbevolen dosis wordt ondersteund door klinische en literatuurgegevens. Uit een dubbelblind crossover-fase III-onderzoek, waarin articaine/adrenaline 1:100 000 en 1:200 000 werden vergeleken, met een totaal van 11,9 ml (7 patronen met elk 1,7 ml) van elke formulering die intraoraal aan elke patiënt werd toegediend, bleek dat het verschil in adrenalineconcentratie niet leidde tot een significant verschil in plasmaspiegels van articaine en dat er bij de patiënten geen toxiciteit werd waargenomen. Een overmatige plasmaconcentratie van articaine kan resulteren in cardiovasculaire toxiciteit, terwijl hoge adrenalinconcentraties in het bloed kunnen leiden tot cardiovasculaire stimulatie. Uit gegevens die werden verkregen na intraorale toediening van articaine 40 mg/ml met adrenaline 0,01 mg/ml in de maximale aanbevolen dosis voor articaine bleek dat de maximale therapeutische dosis van 500 mg geen tekenen van vergiftiging (cardiovasculaire problemen) veroorzaakt bij gezonde patiënten.

De maximale aanbevolen dosis van 7 mg/kg articaine (met een absolute maximale dosis van 385 mg articaine voor een gezond kind met een lichaamsgewicht van 55 kg) bij tandheelkundige procedures voor de pediatrische populatie is in lijn met de meest recente aanbevelingen van de American and European Academy of Pediatric Dentistry. In een overzichtartikel door Leith en collega's¹ hebben de auteurs een groot aantal publicaties geanalyseerd waarbij articaine bij kinderen werd gebruikt, met als conclusie dat 7 mg/kg articaine een aanvaardbare maximale dosis in een pediatrische populatie is.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft voorgesteld de gebruikelijke dosis bij kinderen niet te specificeren vanwege het ontbreken van dosisselectieonderzoek bij pediatrische patiënten. Alleen de maximale dosis werd in de literatuur en richtsnoeren uitgebreid gerapporteerd en in de huidige praktijk erkend. Het CHMP was van oordeel dat informatie over de gebruikelijke doses belangrijk is om misinterpretatie van de doseringsaanbevelingen en het gebruik van alleen maximale doses te voorkomen. Het CHMP merkte op dat de gebruikelijke gemiddelde dosis articaine niet in klinische proeven is vastgesteld. De bestaande gegevens wijzen er echter op dat doses van 2,4 tot 3,5 mg/kg voor de meeste pediatrische patiënten effectief zijn. Het CHMP is daarom van mening dat bij het ontbreken van gegevens van een klinische proef voor de gebruikelijke doses in de pediatrische populatie, in deze subrubriek het bij benadering aangegeven bereik van de gebruikelijke effectieve doses moet worden gespecificeerd, alsmede een aanbeveling om de laagste effectieve dosis te gebruiken. De te injecteren hoeveelheid moet worden vastgesteld op basis van het gewicht van het kind en de omvang van de operatie.

De aanbevelingen voor lagere doses voor patiënten met nieraandoeningen, leveraandoeningen, plasmacholinesterasedeficiëntie en oudere patiënten blijven gehandhaafd. De opmerking met betrekking tot het risico op mogelijke ophoping van het middel met als gevolg toxiciteit in deze populaties wordt echter wel door het CHMP onderschreven.

¹ Leith, R.; Lynch, K.; O'Connell, A. C. (2012): Articaine use in children. A review. In Eur Arch Paediatr Dent 13 (6), p. 293-296.

In lokale SPC's was sprake van verschillende terminologie met betrekking tot de toedieningswijze, de aspiratietechniek, de injectiesnelheid en de voorzorgsmaatregelen vóór gebruik. Het CHMP heeft de weglating van de formulering met betrekking tot het vermijden van toediening in ontstoken of geïnfecteerde weefsels niet goedgekeurd aangezien de injectie van lokale anesthetica in dergelijke weefsels kan leiden tot verminderde effectiviteit van de anesthetica. De snelheid van 1 ml/min wordt optimaal geacht aangezien er dan tijdens of na de anesthesie geen weefselschade optreedt en er evenmin ernstige reacties optreden in het geval van onbedoelde intravasculaire injectie.

Overige rubrieken van de SPC

De gegevens ter ondersteuning van contra-indicaties die zijn opgenomen in rubriek 4.3 van de SPC werden door de vergunninghouders besproken en het CHMP stemde er op basis van de aangevoerde redenen mee in deze gegevens in de SPC te laten staan voor patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor articaïne, adrenaline of een van de hulpstoffen van het eindproduct en patiënten met epilepsie die met behandeling onvoldoende onder controle is.

In rubriek 4.4 van de SPC (waarschuwingen) is een overzicht opgenomen van de onderstaande categorieën: patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, epileptische patiënten, patiënten met plasmacholinesterasedeficiëntie, patiënten met een nierziekte, patiënten met een ernstige leverziekte, patiënten met myasthenia gravis behandeld met acetylcholinesteraseremmers, patiënten met porfyrie, patiënten met gelijktijdige behandeling met gehalogeneerde inhalatieanesthetica, patiënten die worden behandeld met plaatjesaggregatieremmers/anticoagulantia en oudere patiënten. De belangrijkste veiligheidsrisico's zijn risico's die verband houden met het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire stelsel. In de subrubriek voorzorgsmaatregelen bij gebruik zijn voorzorgsmaatregelen opgenomen voor risico in verband met onbedoelde intravasculaire injectie en risico in verband met intraneurale injectie.

Interacties met andere geneesmiddelen (rubriek 4.5 van de SPC) zijn samengevat in additieve interacties met andere lokale anesthetica, sedativa, gehalogeneerde vluchtige anesthetica, postganglionaire adrenerge blokkers, niet-selectieve bèta-adrenerge blokkers, tricyclische antidepressiva, catechol-O-methyltransferaseremmers, geneesmiddelen die aritmieën veroorzaken, oxytocica van het ergottype, sympathicomimetische vasopressoren en fenothiazinen.

Het CHMP stemde in met een gemeenschappelijke formulering over vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding (rubriek 4.6 van de SPC) met gegevens die worden ondersteund door preklinische onderzoeken en verwierp gedetailleerde informatie over de preklinische onderzoeken die geen waardevolle informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg opleverden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid en borstvoeding bij de mens.

Na beoordeling van gegevens afkomstig uit de wereldwijde databank inzake geneesmiddelenbewaking en literatuurgegevens van de vergunninghouders stemde het CHMP in met een geharmoniseerde versie van rubriek 4.8 van de SPC over bijwerkingen.

In rubriek 4.9 van de SPC over overdosering worden twee verschillende soorten overdosering beschreven: absolute en relatieve overdosering. Er is een geharmoniseerde beschrijving van de symptomen en de behandeling van overdosering overeengekomen. Informatie over het tijdstip van inwerkingtreding en een beschrijving van langzame of vertraagde inwerkingtreding bij toediening van een overdosering is op verzoek van het CHMP opgenomen.

Rubriek 2 (Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling), rubriek 3 (Farmaceutische vorm), rubriek 4.7 (Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen), rubriek 5.1 (Farmacodynamische eigenschappen), rubriek 5.2 (Farmacokinetische eigenschappen), rubriek 6.1 (Lijst van hulpstoffen), rubriek 6.2 (Gevalen van onverenigbaarheid), rubriek 6.3 (Houdbaarheid), rubriek 6.4 (Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren), rubriek 6.5 (Aard en inhoud van de verpakking) en rubriek 6.6 (Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere

instructies) van de SPC zijn bijgewerkt overeenkomstig de desbetreffende, in module 3 verstrekte geharmoniseerde kwaliteitsdocumentatie en overeenkomstig de huidige QRD-sjabloon.

Etikettering en bijsluiter

De in de SPC aangebrachte wijzigingen kwamen consistent tot uiting in de etikettering, hoewel enkele rubrieken nog nationaal moeten worden geïmplementeerd. De bijsluiter werd overeenkomstig de in de SPC aangebrachte veranderingen gewijzigd. Daarnaast werden enkele redactionele wijzigingen aangebracht om de leesbaarheid te verbeteren.

Module 3 – Kwaliteit

Het eindproduct is verkrijgbaar in de vorm van een oplossing voor injectie die articaïnehydrochloride 40 mg/ml en adrenalinetartraat in 2 sterkten bevat: articaïne/adrenaline 40/0,005 mg/ml en articaïne/adrenaline 40/0,01 mg/ml.

Andere stoffen in dit middel zijn natriummetabisulfiet, natriumchloride, dinatriumedetaat en natriumhydroxide en water voor injectie. De bijgewerkte rubrieken van module 3 zijn: Werkzame stoffen, controle van de werkzame stoffen, specificatie, eindproduct, beschrijving en samenstelling van het eindproduct, fabricage, beschrijving van het fabricageprocedé en van de procesbewaking, procesvalidatie en/of -evaluatie, controle van de hulpstoffen, controle van het eindproduct, specificaties, analyseprocedures, sluitsysteem van de verpakking en houdbaarheid. De harmonisatie van de kwaliteitsaspecten van dit middel wordt aanvaardbaar en op toereikende wijze onderbouwd geacht.

Redenen voor het CHMP-advies

De basis voor deze verwijzingsprocedure was een harmonisatie van de SPC, de etikettering en de bijsluiter, en een harmonisatie van module 3 op verzoek van de vergunninghouder.

Op grond van de beoordeling van de voorstellen en antwoorden van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en na de discussies binnen het CHMP keurde het CHMP tot slot de geharmoniseerde formulering van de productinformatie en kwaliteitsdocumentatie voor Septanest en verwante namen goed.

Overwegende hetgeen volgt:

- het Comité heeft de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht genomen voor de harmonisatie van de productinformatie, zoals de houder van de vergunning voor het in de handel brengen had verzocht;
- het Comité heeft de verschillen in de productinformatie die zijn geconstateerd in de kennisgeving voor Septanest en verwante namen met betrekking tot de indicaties, dosering, contra-indicaties, bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, alsmede de overige rubrieken van de productinformatie, in acht genomen;
- het Comité heeft alle gegevens beoordeeld die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn ingediend ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie;
- daarnaast heeft het Comité alle documentatie die de houder van de vergunning voor het in de handel brengen had ingediend ter ondersteuning van de voorgestelde geharmoniseerde kwaliteitsdocumentatie (module 3) beoordeeld;

- het Comité achtte de geharmoniseerde productinformatie en kwaliteitsdocumentatie (module 3) voor Septanest en verwante namen aanvaardbaar;

adviseerde het CHMP de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de productinformatie is weergegeven in bijlage III voor Septanest en verwante namen (zie bijlage I).

Het CHMP concludeerde daarom dat de baten-risicoverhouding van Septanest en verwante namen gunstig blijft, behoudens doorvoering van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.